

Die Alpha-Ketoglutarsäurekonzentration im Vollblut bei malignen und benignen Erkrankungen

von

Nicos Danos

aus

Ypsonas/Zypern

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Die Alpha-Ketoglutar säurekonzentration im Vollblut bei malignen und benignen Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Nicos Danos

aus

Ypsonas/Zypern

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

Vervielfältigt mit Unterstützung des Deutschen Akademischen Austauschdienstes



Dekan: Professor Dr.Dr. H. Pauly

Referent: Professor Dr. H. Bunte

Korreferent: Professor Dr. G. Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 30. Januar 1973

Meinen lieben Eltern

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
Einleitung	1
Ziel der Arbeit	3
Material und Methodik	4
Enzymatische Bestimmung von α -Ketoglutar- säure im Blut	4
Ergebnisse	5
Patientengut der Chirurgischen Klinik	5
Altersverteilung	7
Geschlechtsverteilung	8
Alpha-Ketoglutar säure	9
a) praeoperative Werte	9
Chirurgische Therapie	12
b) postoperative Ergebnisse	14
Besprechung der Ergebnisse	15
a) praeoperativ	15
b) postoperativ	16
Vermehrung der α -Ketoglutar säurekonzentration bei Erkrankungen der Leber und Struma	19
Zusammenfassung aller Ergebnisse	20

Die α -Ketoglutarsäure entsteht im Organismus auf verschiedene Weise, vor allem im Zitrat-Zyklus durch Decarboxylierung von Oxalsuccinat. Sie kann auch aus dem Abbau mancher Aminosäuren, z.B. Glutaminsäure oder Lysin entstehen.

α -Ketoglutarsäure hat eine besondere Bedeutung für den Stoffwechsel der roten Blutzellen. Im Succinat-Glycin-Zyklus kann das δ -Aminolävulinat durch eine Transaminase zum α -Ketoglutarsemialdehyd desaminiert werden und weiter unter Benutzung des Zitratzyklus über α -Ketoglutarat wieder in Succinat übergehen.

$\text{NH}_3 - \text{CO}_2 + \text{Glutamat} \rightarrow \text{Harnstoff} + \alpha\text{-Ketoglutarsäure}$.
Nach BRAUNSTEIN verläuft die Bildung des Harnstickstoffes mindestens zur Hälfte über freies Ammoniak als Zwischenprodukt, was durch die Entstehung von Glutamat aus α -Ketoglutarat in der Glutamat-Dehydrogenase-Reaktion erklärbar ist. Im allgemeinen stammt etwa die Hälfte des Harnstickstoffes aus dem freien Ammoniak und die andere Hälfte aus Transaminierungen von α -Ketoglutarat und Oxalacetat (RAPOPORT (8)).

Abbau der α -Ketoglutarate:

α -Ketoglutarat wird zu Succinat decarboxyliert (Zitrat-Zyklus). Bei der Dehydrierung von α -Ketoglutarat durch

NAD bildet sich 1 Mol ATP. Da dieses ohne Vermittlung der Atmungskette innerhalb des Subtratzyklus vor sich geht, hat man dafür die Bezeichnung Substrat-Phosphorylierung gewählt.

Das wichtigste Enzym der oxydativen Desaminierung ist die Glutamat-Dehydrogenase, die in einer leicht reversiblen Reaktion die Umwandlung von Glutamat in α -Ketoglutarat bewirkt. Obwohl diese Umsetzung wegen der Spezifität des Enzyms nur für Glutamat möglich ist, wird doch durch die Kombination mit der Transaminierung der größte Teil des durch oxydative Desaminierung freigesetzten Ammoniaks auf diesem Wege gebildet.

Die Glutamat-Dehydrogenase (G1DH) ist in den Mitochondrien aller Gewebe vorhanden. Sie ist insofern spezifisch, als sie nur mit Glutamat zu reagieren vermag. Ihre Spezifität gegenüber dem Coenzym ist dagegen weniger ausgeprägt. NAD und NADP können in gleichem Maße als Coenzym dienen. Die von ihr katalysierte Reaktion stellt eine besonders wichtige Verbindung zwischen Aminosäurestoffwechsel und Zitrat-Zyklus dar. Das auf diese Weise in den Geweben freigesetzte Ammoniak wird in der Leber ständig zur Harnstoffsynthese und zu Bildung von Glutamin aus Glutamat benutzt. Die gute Reversibilität der Glutamat-Dehydrogenase-Reaktion ermöglicht in Kombination mit der Transaminierung die Fixierung von freiem Ammoniak und

die Bildung von Aminosäuren aus den entsprechenden Keto-säuren (Rapoport (8)).

α -Ketoglutarat wirkt bei der Gluconeogenase glucoplastisch.

Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollte bei Patienten der Chirurgischen Klinik in Erlangen die α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut bestimmt werden, um festzustellen, ob ein signifikanter Unterschied der α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut von Patienten mit malignen Erkrankungen und Patienten mit benignen Erkrankungen besteht.

I. Material und Methodik

Enzymatische Bestimmung von α -Ketoglutarsäure im Blut

Bei allen Patienten wurde das Blut morgens aus der Vene entnommen; vor der Operation und am fünften Tag nach der Operation. Das Blut wurde sofort mit einer eiskühlten Perchlorsäurelösung (5 ml 1 N Perchlorsäure) vermischt. Die weitere Verarbeitung des Blutes erfolgte nach den Angaben der Biochemica, C.F. Boehringer, Mannheim (1). Die Extinktion wurde mit dem Photometer bei Wellenlänge 366 mm gemessen.

Normalwerte: 0,14 - 0,18 mg α -Ketoglutarsäure/100 ml Blut.

II. Ergebnisse

A. Patientengut der Chirurgischen Klinik

Unser Krankengut setzt sich aus 83 Patienten zusammen.

Die Gruppe I umfaßt 49 Karzinompatienten und die Gruppe II 34 nicht maligne Erkrankungen.

Die Gruppe II wurde nochmals in Gruppe IIa und Gruppe II b unterteilt. Diese Unterteilung ist wegen der Ergebnisse sinnvoller.

	Zahl der Fälle
Rektumkarzinom	19
Lungenkarzinom	13
Magenkarzinom	12
Oesophaguskarzinom	5
	49

Tabelle 1: Gruppe I. Maligne Erkrankungen

	Zahl der Fälle
Epigastrische Hernien	5
Magenulcus	5
Appendizitis	2
Analfissuren	3
Duodenalulcus	4
Rektumpolyp (gutartig)	2
	21

Tabelle 2: Gruppe II a. Nicht maligne Erkrankungen

	Zahl der Fälle
Ikterus	4
Cholelithiasis	4
Struma	5
	13

Tabelle 3: Gruppe II b. Nicht maligne Erkrankungen

B. Altersverteilung

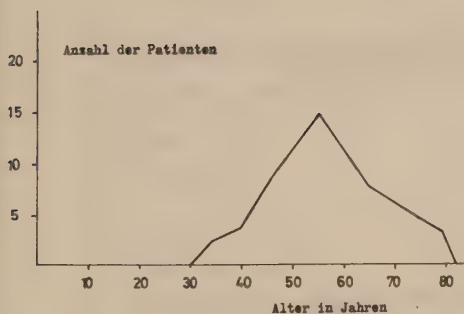
Nach o.a. Verfahren wurden 83 praeoperative und 36 postoperative Fälle untersucht.

Das mittlere Alter der Rektumkarzinompatienten betrug 62 Jahre.

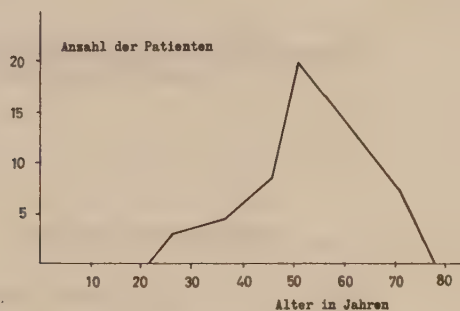
Bei Magenkarzinompatienten betrug das mittlere Alter 58 Jahre und bei den Lungenkarzinompatienten 57 Jahre.

Bei den Karzinompatienten waren die meisten zwischen dem 5. und 7. Lebensjahrzehnt.

Der Mittelwert lag bei den Frauen bei 50 Jahren, bei den Männern ergab sich ein Mittelwert von 54 Jahren.



Tab. 4: Altersverteilung der männl. Karzinompatienten ($\bar{x}$ = 54 Jahre)



Tab. 5: Altersverteilung der weiblichen Karzinompatienten ($\bar{x}$ = 50 Jahre)

Bei den Fällen mit gutartigen Leiden findet sich eine breite Streuung von 15 bis 75 Jahren. Alle Altersklassen waren etwa gleich häufig vertreten (Mittelwert $\bar{x} = 45$ Jahre).

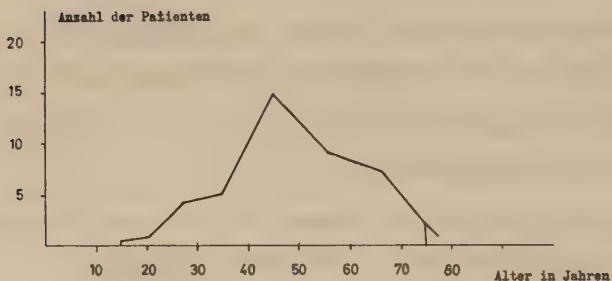


Tabelle 6: Altersverteilung der Patienten mit gutartigen Erkrankungen ($\bar{x} = 45$ Jahre)

C. Geschlechtsverteilung

Bei allen Gruppen waren Männer sowie Frauen vertreten:
40 Männer und 43 Frauen.

D. α -Ketoglutarsäure

a) Präoperative Werte

	Zahl der Fälle	Mittelwert der α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut
Rektumkarzinom	19	$m = 0,48 \pm 0,09 \text{ mg/100 ml (Tab.13)}$
Lungenkarzinom	13	$m = 0,51 \pm 0,06 \text{ mg/100 ml (Tab.14)}$
Magenkarzinom	12	$m = 0,50 \pm 0,08 \text{ mg/100 ml (Tab.12)}$
Oesophaguskarzinom	5	$m = 0,43 \pm 0,06 \text{ mg/100 ml}$
	49	$m = 0,48 \text{ mg/100 ml}$

Tabelle 7: Mittelwert der α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut der Karzinompatienten vor der Operation

	Zahl der Fälle
epigastrische Hernien	5
Magenulcus	5
Apendizitis	2
Analfissuren	3
Duodenalulcus	4
Rektumpolyp (gutartig)	2
	21

Tabelle 8: Gruppe IIa
Mittelwert $0,18 \pm 0,07 \text{ mg/100 ml (Tab.9)}$

Untersuchte nicht maligne Patienten auf die α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut.

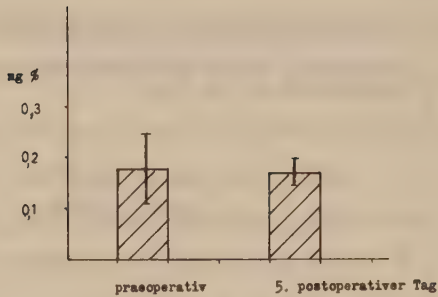


Tabelle 9: α -Ketoglutaratsäurekonzentration bei nicht Karzinompatienten vor und nach der Operation

praesoperativ $m = 0,18 \pm 0,07$ mg/100 ml

Postoperativ $m = 0,18 \pm 0,03$ mg/100 ml

	Zahl der Fälle	Mittelwert der α -Ketoglutar-säurekonzentration im Blut
Ikterus	4	$m = 0,54 \pm 0,07$ mg/100 ml
Cholelithiasis	4	$m = 0,30 \pm 0,02$ mg/100 ml
Struma	5	$m = 0,43 \pm 0,05$ mg/100 ml
	13	$m = 0,42$ mg/100 ml

Tabelle 10: Gruppe II b

Vor der Operation untersuchte Patienten mit gutartigem Leiden auf die Ketoglutar-säurekonzentration im Blut.

Bei der Gruppe IIb, den restlichen 13 Fällen, ergab sich ein Mittelwert von 0,42 mg/100 ml.

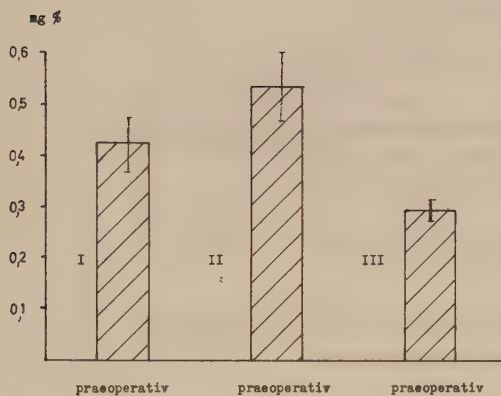


Tabelle 11: α -Ketoglutaratsäurekonzentration im Blut von nicht Karzinompatienten vor der Operation

I. Struma (5 Fälle)	$m = 0,43 \pm 0,05$ mg/100 ml
II. Ikterus (4 Fälle)	$m = 0,54 \pm 0,07$ mg/100 ml
III. Cholelithiasis (4 Fälle)	$m = 0,30 \pm 0,02$ mg/100 ml

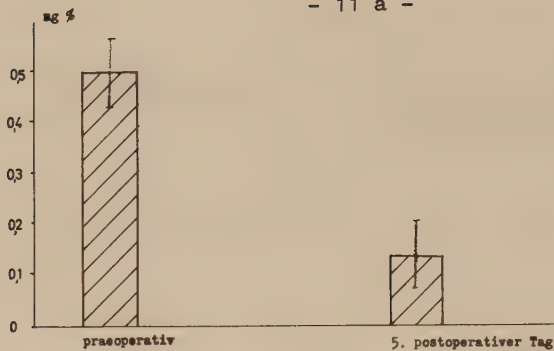


Tabelle 12: α -Ketoglutaratsäurekonzentration bei Magenkarzinompatienten vor und nach der

Operation. praesoperativ: $m = 0,50 \pm 0,07$ mg/100 ml
 postoperativ: $m = 0,13 \pm 0,07$ mg/100 ml

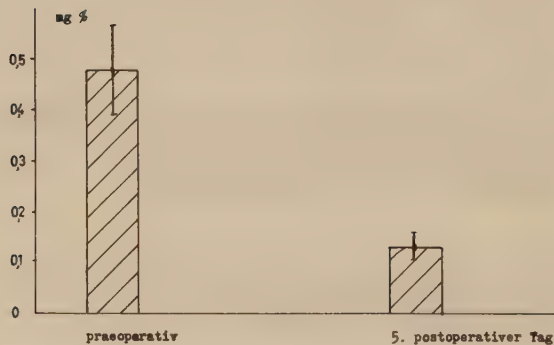


Tabelle 13: α -Ketoglutaratsäurekonzentration im Blut von Rektumkarzinompatienten vor und nach

der Operation. praesoperativ: $m = 0,48 \pm 0,09$ mg/100 ml
 postoperativ: $m = 0,15 \pm 0,03$ mg/100 ml

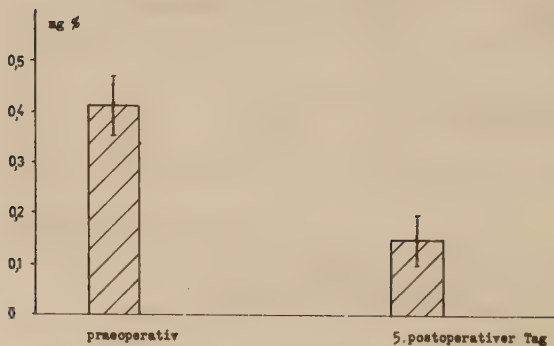


Tabelle 14: α -Ketoglutaratsäurekonzentration bei Lungenkarzinompatienten vor und nach der

Operation. praesoperativ: $m = 0,51 \pm 0,06$ mg/100 ml
 postoperativ: $m = 0,15 \pm 0,05$ mg/100 ml

Chirurgische Therapie

	Zahl der Fälle
Abd.sakr.Amputation	8
Resektion A.Pr.	3
palliativ	1

Tabelle 15: Operationsmethoden bei 12
Patienten mit Rektumkarzinom

	Anzahl der Fälle
Gartrektomie	5
Fundektomie	2
Palliativ	1
Magenresektion nach Billiroth II	2

Tabelle 16: Operationsmethoden bei 10
Patienten mit Magenkarzinom

	Anzahl der Fälle
Pneumoektomie	6
Lobektomie	3
Palliativ	1

Tabelle 17: Operationsmethoden bei
10 Patienten mit Lungen-
karzinom

Bei den 4 nicht malignen Fällen handelte es sich
um 2 Appendizitis und um 2 Rektumpolypen (gutartig).
Appendix sowie die Polypen wurden operativ entfernt.
Diese 4 Fälle wurden vor und nach der Operation
auf die α -Ketoglutaratsäurekonzentration im Blut
untersucht (s. Tabelle 9).

b) Postoperative Ergebnisse

Es wurden insgesamt 32 Karzinompatienten an 5 postoperativen Tagen untersucht. Dazu noch 4 gutartige Fälle (2 Polypen und 2 Appendiciditen).

	Zahl der Fälle	Mittelwert der α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut
I. Magenkarzinom (Tab. 12)	10	$m = 0,13 \pm 0,02 \text{ mg/100 ml}$
II. Rektumkarzinom (Tab. 13)	12	$m = 0,15 \pm 0,03 \text{ mg/100 ml}$
III. Lungenkarzinom (Tab. 14)	10	$m = 0,16 \pm 0,05 \text{ mg/100 ml}$
IV. gutart. Leiden (Tab. 9)	4	$m = 0,17 \pm 0,03 \text{ mg/100 ml}$

Tabelle 18: Karzinompatienten und nicht Karzinompatienten untersucht auf die α -Ketoglutarsäurekonzentration im Blut nach der Operation.

III. Besprechung der Ergebnisse

Nach den Untersuchungen sind wir zu folgenden Ergebnissen gekommen:

a) praeoperativ

Bei den Karzinompatienten haben wir praeoperativ eine erkennbare Erhöhung der α -Ketoglutarsäure im Serum der Patienten gefunden (Tab. 12, 13 und 14).

$$\underline{m = 0,48 \text{ mg/100 ml (Normalwerte: } 0,14 - 0,17 \text{ mg/100 ml)}}$$

Diese Ergebnisse werden auch durch die Arbeiten von KRONBERGER und FINK (3) bestätigt. Sie geben einen Wert von 0,34 mg/100 ml an.

Bei den nicht malignen Erkrankungen war die α -Ketoglutarsäure nicht erhöht, $m = 0,18 \pm 0,07 \text{ mg/100 ml}$ (Tab. 9). Auch diese Ergebnisse werden von denselben Autoren bestätigt. Bei 4 Ikterus-Patienten, 4 Patienten mit Cholelithiasis und 5 Patienten mit Struma fanden wir auch eine deutliche Erhöhung der α -Ketoglutarsäure $m = 0,42 \text{ mg/100 ml}$ (Tab. 11).

Die Erhöhung der α -Ketoglutarsäure bei Patienten mit Ikterus und Cholelithiasis wurde auch von o.a. Autoren bestätigt.

b) postoperativ

Bei den Karzinompatienten fanden wir eine Erniedrigung der α -Ketoglutarsäure $m=0,15\text{mg}/100\text{ml}$ (s. Tab. 12, 13 und 14).

Bei den gutartigen Fällen haben sich die Werte nicht wesentlich geändert. $m=0,17\text{mg}/100\text{ml} \pm 0,03 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ (s. Tabelle 9).

Eine interessante Beobachtung war folgende:

Bei 3 Karzinompatienten, s. Tabelle 19, die inoperabel waren, wurde nur Laparotomie durchgeführt, es haben sich die postoperativen Werte der α -Ketoglutarsäure erniedrigt, aber nicht in normalen Bereichen wie bei den entfernten Karzinomen.

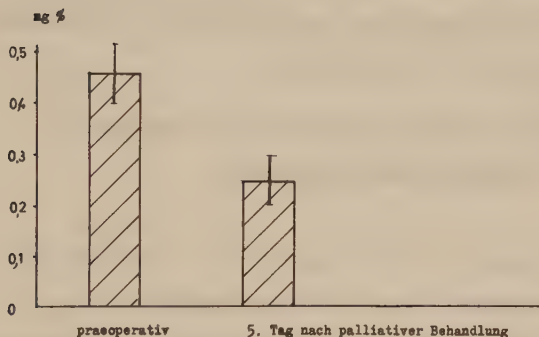


Tabelle 19: α -Ketoglutarsäure bei 3 Karzinompatienten (1 Rektum-, 1 Lungen-, 1 Magenkarzinom) vor der Operation $m = 0,46 \pm 0,06 \text{ mg}/100 \text{ ml}$ Nach der palliativen Behandlung wegen Inoperabilität am 5. Tag $m = 0,25 \pm 0,05 \text{ mg}/100 \text{ ml}$

Der Mittelwert der o.a. 3. Patienten war $m = 0,25 \text{ mg/100 ml}$ (praeoperativer M.-Wert $0,46 \pm 0,06 \text{ mg/100 ml}$), im Vergleich zum Mittelwert vor der Operation, der bei allen Karzinompatienten $0,48 \text{ mg/100 ml}$ war.

Es war eine zufällige Beobachtung. Ob es etwas mit noch vorhandenen Karzinomen zu tun hat, ist noch nicht klar. Denn nach Meinung von KRONBERGER und FINK (4) soll der α -Ketoglutarsäurewert im Serum von Karzinompatienten sich postoperativ nicht ändern. Nur durch Kalium-Magnesium-aspartat konnten sie eine Senkung der α -Ketoglutarsäure erreichen.

Ob es bei unseren Patienten die Senkung der α -Ketoglutarsäure nach der Operation nur wegen der Entfernung des karzinomatösen Gewebes erfolgt ist, oder nur durch die parenterale Ernährung der Patienten nach der Operation ist noch nicht sicher zu beantworten.

Die Vermehrung der α -Ketoglutarsäure bei Karzinompatienten läßt folgende Überlegung zu:

- a) Der Zitrat-Zyklus ist dabei gestört. Im Verlauf des Zitrat-Zyklus spielt die α -Ketoglutarsäure eine wichtige Rolle. Einerseits mündet hier der Aminosäurenstoffwechsel (Glutarminsäure α -Ketoglutarsäure) ein. Andererseits entsteht bei ihrer Decarboxylierung als Zwischenprodukt Succinylcoenzym A, welches den Ausgangspunkt der Porphyrinsynthese darstellt.

- b) Es werden mehr Aminosäuren abgebaut, z.B. Glutaminsäure oder Lysin. Das heißt, mehr Eiweiß wird abgebaut. Es entstehen mehr Aminosäuren. Dies ist ein Grund, warum die Patienten mit Karzinom meist kachektisch sind (erhöhter Stoffwechsel).
- c) Der α -Ketoglutarateabbau kann gestört sein (wie oben aufgeführt im Zitrat-Zyklus).
- d) Es kann sein, daß eine Vermehrung der Glutamat-Dehydrogenase auftritt. Diese bewirkt, daß mehr α -Ketoglutar-säure aus Glutamat gebildet wird. Sie stellt eine wichtige Verbindung zwischen Aminosäurestoffwechsel und Zitrat-Zyklus dar.

Vermehrung der α -Ketoglutaratsäurekonzentration bei Erkrankungen der Leber und Struma

Die α -Ketoglutaratsäurekonzentration verhält sich bei Erkrankungen der Leber anders. Es ließ sich ein deutlicher Anstieg derselben bei Ikterus und bei Cholelithiasis beobachten. Die α -Ketoglutaratsäure bei Ikterus war $m = 0,54 \pm 0,07$ mg/100 ml und bei Cholelithiasis $m = 0,30 \pm 0,2$ mg/100 ml weit über den normalen Werten (s. Tabelle 11).

Wenn man berücksichtigt, daß der Intermediärstoffwechsel zum größten Teil in der Leber stattfindet, so ist es verständlich, daß es bei Schädigungen der Leberzelle zu meßbaren Abweichungen in der Konzentration des Blutes an wichtigen Metaboliten kommt. Unsere Ergebnisse entsprechen damit den Angaben von KRONBERGER und FINK (5) sowie den spärlichen Angaben in der Literatur.

Bei den Struma-Patienten war auch eine Erhöhung der α -Ketoglutaratsäurekonzentration im Blut zu beobachten $m = 0,43 \pm 0,05$ mg/100 ml. Sie beruht wahrscheinlich auf einer Erhöhung des Stoffwechsels aufgrund der Hyperthyreose, denn alle untersuchten Patienten litten an Hyperthyreose.

Zusammenfassung aller Ergebnisse

I. praeoperativ

1. Die α -Ketoglutarsäure war bei Karzinompatienten deutlich erhöht.
2. Bei Patienten mit Lebererkrankungen und Struma war sie ebenfalls erhöht.
3. Bei nicht Karzinompatienten war die α -Ketoglutarsäure nicht erhöht.

II. postoperativ

1. Bei entfernten Karzinomen war die α -Ketoglutarsäure im Bereich der Norm gesunken. Ausnahme bei drei nicht operierten Patienten (Labrotomie) war sie ebenfalls gesunken, aber blieb immer noch im Bereich des Pathologischen.
2. Bei nicht Karzinompatienten hat sich nach der Operation keine Änderung des α -Ketoglutarsäurespiegels im Serum gezeigt.

Abkürzungen

=====

NAD	=	Nicotinamid-adenin-dinucleotid
NADP	=	Nicotinamid-adenin-dinucleotid-Phosphat
GldH	=	Glutamat-Dehydrogenase
ATP	=	Adenosintriphosphat

Literaturverzeichnis

1. Boehringer Mannheim GmbH Biochemica, November 1969
Enzymatische Bestimmung von
 α -Ketoglutarat im Blut
2. Karlson, P. Lehrbuch der Biochemie
Thieme Verlag, 1966
3. Kronberger, L. Brenztraubensäure,
Fink, E. Milchsäure und α -Ketoglutarinsäure
bei Karzinompatienten
Med.Klin. 63 (1968) 944
4. Kronberger, L. Konzentrationsänderung der
Fink, E. α -Ketoglutarinsäure bei Karzinom-
patienten durch Kalium-Magnesium-
spartat
Med.Klin. 63 (1968) 1720 - 1721
5. Kronberger, L. Die α -Ketoglutarinsäure-Konzen-
Fink, E. tration im Vollblut bei benignen
Erkrankungen.
Med.Klin. 64 (1969) 2289
6. Kronberger, L. Die α -Ketoglutarinsäureerhöhung im
Fink, E. Vollblut und die Lokalisation bzw.
Histologie maligner Tumoren.
Med.Klin. 64 (1969) 2292
7. Stampfer, E. Erste Ergebnisse mit einem Spektrum
Müller, A. von Karzinomsuchreaktionen
82 Wiener Klin. Wochenschrift
(1970), 68 - 71
8. Rapoport, M.S. Medizinische Biochemie
VEB Verlag, Volk und Gesundheit
Berlin, 1966

Herrn Professor Dr.med. G. Hegemann, Direktor
der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlan-
gen, danke ich für die Erlaubnis, an seiner
Klinik die Untersuchungen durchführen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. B. Husemann
für die Überlassung des Themas, seiner Unter-
stützung bei der Durchführung der Versuche und
die Mühe, die er bei der Durchsicht des Manus-
kriptes hatte.

Lebenslauf

=====

Am 26.1.1946 wurde ich, Nicos Danos, in Ypsonas/Limassol Zypern als viertes Kind des Landwirtes Panagis K. Macris und seiner Ehefrau Georgia Neocli geboren.

In der Zeit von 1952 bis 1958 besuchte ich die Grundschule in Ypsonas. Anschließend wechselte ich an das Gymnasium in Limassol über und beendete die Schule mit dem Abitur im Juli 1964.

Im Oktober 1964 kam ich nach Deutschland. Im Januar und Februar 1965 absolvierte ich einen Lehrgang am Goethe-Institut in Rothenburg/ob der Tauber zur Erlernung der deutschen Sprache.

Im Wintersemester 65/66 und Sommersemester 66 besuchte ich das Studienkolleg der Universität Erlangen-Nürnberg. Im Wintersemester 66/67 studierte ich Naturwissenschaften. Im darauffolgenden Sommersemester 1967 wurde ich zum Medizin-studium zugelassen.

Am 6.3.68 legte ich das Vorphysikum ab und im Sommer 1969 bestand ich das Physikum.

Am 24.1.73 habe ich die ärztliche Prüfung an der Universität Erlangen-Nürnberg bestanden.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel.22990